



(19177) ECALTA, Pfizer AG

Erweiterung der Limitierung von ECALTA per 1. Mai 2022

1 Zulassung Swissmedic

Für ECALTA wurde von Swissmedic zusätzlich zur bereits zugelassenen Indikation per 23. Dezember 2021 die folgende Indikation zugelassen:

„Zur Behandlung von Candidämie und invasiver Candidiasis bei Patienten **ab einem Alter von 1 Monat**.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Anidulafungin ist ein Antimykotikum aus der Gruppe der Echinocandine. Es handelt sich um ein semi-synthetisches Echinocandin, das aus einem Fermentationsprodukt von *Aspergillus nidulans* synthetisiert wird. Es hemmt selektiv die 1,3- β -D-Glucansynthase und somit stört es die Bildung des Polysaccharids 1,3- β -D-Glukan, ein wichtiger Bestandteil der Pilzzellwand. Die 1,3- β -D-Glucansynthase kommt nicht in Säugerzellen vor. Anidulafungin wirkt fungizid gegen *Candida*-Species und ist aktiv gegen Regionen mit aktivem Zellwachstum in den Hyphen von *Aspergillus fumigatus*.

Standard of Care

Hefepilze der Gattung *Candida* kommen als Kommensale auf Haut und Schleimhäuten vor und sind speziesabhängig nachweisbar. Der Begriff Candidämie (CA) beschreibt das Vorhandensein von *Candida*-Arten im Blut. Es ist die häufigste Form der invasiven *Candida*-Infektion. Die invasive Candidiasis (IC) umfasst sowohl die Candidämie als auch die tiefsitzende (d. h. viszerale) Candidiasis (die mit oder ohne Candidämie auftreten kann). Invasive *Candida*-Infektionen sind lebensbedrohlich und haben eine hohe Morbidität und Mortalität. In Studien aus den letzten Jahrzehnten liegt die erregerbegleitete Letalität behandelter invasiver Candidosen ohne Berücksichtigung des Lebensalters unverändert zwischen 15 und 50%. *Candida*-Infektionen sind wichtige Krankheitserreger bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem oder mit hämatologischen malignen Erkrankungen, bei hospitalisierten Patienten und bei Patienten mit einem zentralen Venenkatheter. Als Risikofaktoren gelten weiter der vermehrte Einsatz von Breitspektrumantibiotika und parenterale Ernährung. Invasive Infektionen entstehen überwiegend als endogene Infektion bei bestehender Kolonisation von Haut bzw. Schleimhäuten, können aber auch durch exogene Infektion (z.B. über einen zentralvenösen Katheter) auftreten. Die Inzidenz ist bei Kinder < 1 Jahr am höchsten und liegt bei 7.7-17.5/100'000 im Vergleich zu ungefähr 6/100'000 bei der Gesamtbevölkerung. Bei älteren Erwachsenen ist sie auch erhöht. Aktuelle Daten einer prospektiven Kohortenstudie (2006-2015) auf 937 deutschen Intensivstationen zeigen, dass *Candida albicans* und Non-*Candida albicans*-Erreger zu den vier Erregergruppen (zusammen mit *S.*

maltophilia und *Pseudomonas aeruginosa*) mit der höchsten erregerspezifischen Letalität auf Intensivstationen gehören.

Candida albicans ist der häufigste klinisch relevante Erreger. In der Gruppe der Non-albicans-Candida-Arten zählen *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae* und *C. kefyr* zu den häufigsten.

Folgende Therapien sind in der Schweiz bei Candida-Infektionen zugelassen:

Arzneimittel	Altersgruppe	vergütet	Indikation	Limitierung
ECALTA (Anidulafungin)	Neu: Ab 1 Monat	Ab 18 Jahren in 2L	Zur Behandlung von Candidämie und invasiver Candidiasis bei erwachsenen Patienten.	Zur Behandlung von Candidämien und invasiver Candidiasis bei erwachsenen Patienten mit unmittelbar vorausgegangener Azol-Exposition (z.B. Fluconazol). Nicht zur Behandlung von Infektionen durch <i>Aspergillus</i> .
Caspofungin	Ab 3 Monaten	Ja in 2L	Empirische Therapie bei Verdacht auf Pilzinfektionen bei Patienten mit Fieber und Neutropenie. - Behandlung von invasiver Candidiasis einschliesslich Candidämie bei neutropenischen und nicht neutropenischen Patienten. - Behandlung von ösophagealer Candidiasis bei Patienten, die auf andere Therapien (Fluconazol) nicht ansprechen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen») - Behandlung von oropharyngealer Candidiasis bei Patienten, die auf andere Therapien (Fluconazol) nicht ansprechen (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»)....	Behandlung von Candidiasis bei Patienten, die auf andere Therapien (z.B. Fluconazol) nicht ansprechen.
Micafungin	Ab Neugeborene	Ja in 3L bei Kindern ab 4 Wochen	Kinder (einschliesslich Neugeborener) und Jugendliche < 16 Jahre: Behandlung der invasiven Candidiasis Mycamine wurde hauptsächlich bei Patienten mit Candidämie untersucht, die Daten zu invasiven Erkrankungsformen (z.B. disseminierte Candidiasis, Candida-Endocarditis, hepatosplenischer Befall) sind limitiert (vgl. «Eigenschaften/Wirkungen») Die Erfahrungen mit Mycamine bei der Behandlung von Kindern unter 2 Jahren sind limitiert. In dieser Altersgruppe sollte die Behandlung grundsätzlich unter Hinzuziehung eines Infektiologen erfolgen. Eine Verordnung von Mycamine soll nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung und unter besonderer Berücksichtigung des potentiellen Risikos für Lebertumoren erfolgen (vgl. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») → Offizielle/nationale Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen.	Mycamine sollte nur eingesetzt werden, wenn andere systemische Antimykotika wie Azole oder andere Echinocandine nicht in Frage kommen. - Bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 16 Jahre zur Behandlung der Candidämie. - Bei Kindern ab 4 Wochen und Jugendlichen < 16 Jahren zur Behandlung der invasiven Candidiasis. - Bei ösophagealer Candidiasis bei Patienten, bei welchen eine intravenöse Therapie indiziert ist.
Liposomales Amphotericin B	Ab 4 Wochen	Ja	Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen durch gegenüber Amphotericin B sensible Erreger (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). → <i>Amphotericin B</i> , ein Antimykotikum, das gegen <i>Candida albicans</i> und verwandte Hefearten eine hohe Aktivität besitzt.	Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen durch gegenüber Amphotericin B sensible Erreger. Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie.

			Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie.	Die Erstverschreibung darf ausschliesslich durch Fachärzte für Infektiologie oder Hämatologie erfolgen.
Fluconazol	Ab 4 Wochen		[...] Candidämie [...]	-
Voriconazol	Ab 2 Jahren		 - Behandlung der Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten (aufgrund seiner Eigenschaften – siehe insbesondere «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen», «Interaktionen» und «Unerwünschte Wirkungen» – sollte Voriconazol Pfizer primär bei Patienten mit schweren Candidämien eingesetzt werden). - Behandlung von Fluconazol-resistenten, schweren, invasiven Candida-Infektionen (einschliesslich durch <i>C. krusei</i>). - ...	-

Studienlage

Daten zur Behandlung von Kindern liegen nur limitiert vor. Häufig werden Daten von Studien mit Erwachsenen extrapoliert. Für **Caspofungin** liegt eine randomisierte Doppelblind-Studie, bei welcher Cancidas (50 mg/m² i.v. einmal täglich, mit einer Initialdosis von 70 mg/m² an Tag 1) mit AmBisome® (3 mg/kg i.v. täglich) als empirische Therapie bei 82 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit persistierendem Fieber und Neutropenie verglichen wurde. Die Wirksamkeit von **Micafungin** bei Neugeborenen und jungen Säuglingen < 4 Monaten wurde unter anderem in einer randomisierten, doppelblinden, multizentrischen Studie mit 30 Patienten mit invasiver Candidiasis und/oder Candidämie getestet. Diese erhielten entweder Micafungin 10 mg/kg pro Tag oder konventionelles Amphotericin B-Desoxycholat (CAB) 1,0 mg/kg pro Tag für 1-42 Tage (mittlere Dauer 18,6 Tage) bzw. 6-42 Tage (im Mittel 15,5 Tage).

Studie 1 (NCT00761267) – Roilides E. et al. A Prospective, Open-label study to assess the safety, tolerability and efficacy of anidulafungin in the treatment of invasive candidiasis in children 2 to < 18 years of age. Pediatr Infect Dis J 2019; 38: 275-279

Design

Prospektive, offene, multizentrische, nicht-vergleichende Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Anidulafungin bei Patienten im Alter von 2 bis < 18 Jahre. N=49

Intervention

Startdosis: 3 mg/kg KG i.v. an Tag 1

Erhaltungsdosis: 1.5 mg/kg KG i.v. täglich während 10-35 Tagen.

Wechsel zu oralem Fluconazol nach mindestens 10 Tagen i.v. Therapie möglich: 6-12 mg/kg KG täglich, maximal 800 mg/Tag.

Nach der letzten negativen Kultur musste noch mindestens 14 Tage weiter (i.v. oder oral) therapiert werden. Die maximale Gesamtbehandlungsdauer von Anidulafungin gefolgt von oralem Fluconazol betrug 49 Tage.

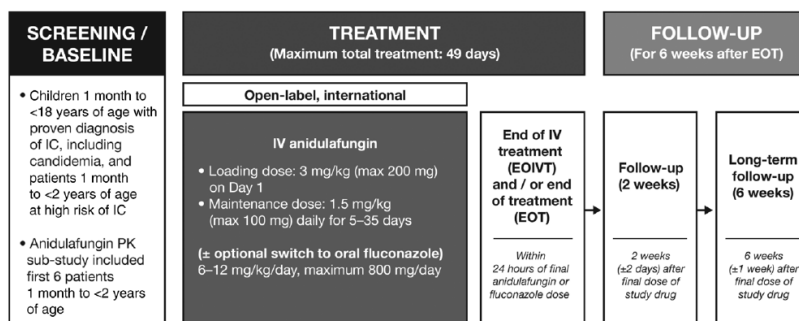
Eingeschlossen wurden Patienten mit Candidämie (CA) oder invasiver Candidiasis (IC). Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert:

- 1 Monat bis < 2 Jahre → **Siehe Publikation unter Studie 2**
- 2 bis < 5 Jahre n=19
- 5 bis < 18 Jahre n=30

Wichtige Ausschlusskriterien:

- Patienten, bei denen bereits eine antimykotische systemische Therapie der IC oder CA versagt hat.
- Patienten, die mehr als 48 h lang eine systemische Therapie für die Candida-Infektion, für die sie in die Studie eingeschlossen wurden, erhalten haben. Eine vorhergehende diesbezügliche Prophylaxe war erlaubt.
- Patienten, die gleichzeitig eine Behandlung mit einem anderen systemische Antimykotikum fortsetzen müssen.
- Patienten, bei denen eine Candida Meningitis vermutet wird.

Sicherheit und Wirksamkeit wurden am Ende der i.v.-Therapie, nach der gesamten Therapie und 2 und 6 Wochen nach der letzten Dosis evaluiert:



Die mediane Behandlungsdauer betrug 11 Tage, im Schnitt erhielten die Patienten 1-35 Tage Anidulafungin. Für die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden alle Patienten, die mindestens eine Dosis Anidulafungin erhielten, berücksichtigt. Insgesamt wechselten 25 von 49 Patienten (51.0%) von der i.v. Therapie zur oralen Therapie mit Fluconazol (im Median nach 12 Tagen).

Primärer Endpunkt

Sicherheit und Verträglichkeit

Das Sicherheitsprofil von Anidulafungin war jenem bei Erwachsenen ähnlich. Einige unerwünschte Wirkungen wurden jedoch bei pädiatrischen Patienten häufiger beobachtet als bei Erwachsenen. Dies gilt insbesondere für hepatobiliäre Ereignisse wie Transaminasenerhöhungen.

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) waren: Diarrhö (22.4%), Erbrechen (24.5%) und Pyrexie (18.4%).

Die folgende Tabelle zeigt die häufigsten UAW der Studie:

TABLE 2. Incidence of Treatment-emergent AEs of All Causalities (Affecting >10% of Safety Population)

AE, n (%)	Age Group		
	2 to <5 yr (n = 19)	5 to <18 yr (n = 30)	Overall (N = 49)
Vomiting	7 (36.8)	5 (16.7)	12 (24.5)
Diarrhea	2 (10.5)	9 (30.0)	11 (22.4)
Pyrexia	3 (15.8)	6 (20.0)	9 (18.4)
Epistaxis	3 (15.8)	5 (16.7)	8 (16.3)
Headache	1 (5.3)	6 (20.0)	7 (14.3)
Abdominal pain	3 (15.8)	3 (10.0)	6 (12.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (10.5)	3 (10.0)	5 (10.2)
Hypotension	2 (10.5)	3 (10.0)	5 (10.2)

If the same patient in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred event category, only the most severe occurrence was recorded. Includes AEs occurring during the treatment period and up to 30 d after last dose of study treatment.

AE indicates adverse event.

Die UAW von 18 Patienten konnte auf die Therapie mit Anidulafungin zurückgeführt werden. Bis auf 5 schwere UAW waren alle UAW mild bis moderat. 1 schwere UAW (erhöhte Transaminase) führte zum

Abbruch der Therapie mit Anidulafungin. Insgesamt beendeten 5 Patienten die Therapie aufgrund von UAW.

Sekundäre Endpunkte

Wirksamkeit

Das allgemeine Ansprechen am Ende der i.v. Therapie betrug 70.8%; bei *C. albicans* 61.1% und bei *C. parapsilosis* 83.3%.

Die folgende Tabelle zeigt die Ansprechraten in den zwei Altersgruppen:

TABLE 3. Anidulafungin Global Response Success Rates by Age Group (MITT Population)

Endpoint, n/N (%)	Age Group		
	2 to <5 yr (n = 18)	5 to <18 yr (n = 30)	Overall (N = 48)
EOIVT	14/18 (77.8)	20/30 (66.7)	34/48 (70.8)
EOT	14/18 (77.8)	21/30 (70.0)	35/48 (72.9)
Response by site of infection at EOIVT			
Blood only	13/16 (81.3)	20/29 (69.0)	33/45 (73.3)
Blood/other sterile site	0/1 (0.0)	-	0/1 (0.0)
Other sterile site	1/1 (100.0)	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)
Response by neutrophil count at EOIVT			
≤500/mm ³	2/3 (66.7)	3/6 (50.0)	5/9 (55.6)
>500/mm ³	11/13 (84.6)	14/19 (73.7)	25/32 (78.1)

Global response of failure from a prior visit is carried forward.

EOIVT indicates end of intravenous treatment; EOT, end of treatment; MITT, modified intention-to-treat.

Rezidive

In der Follow-Up-Untersuchung 2 Wochen nach der letzten Dosis wurden keine Rezidive beobachtet, nach 6 Wochen jedoch kam es in der Altersgruppe 2 bis < 5 Jahre zu einem Fall und in der Altersgruppe 5 bis < 18 Jahre zu 2 Fällen eines Rezidivs.

Neuinfektionen

In den Follow-Up-Untersuchungen 2 und 6 Wochen nach der letzten Dosis wurden keine neuen Candida Infektionen berichtet.

Studie 2 (NCT00761267) – Roilides E. et al. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Anidulafungin in Patients 1 Month to < Years of Age With Invasive Candidiasis, Including Candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39: 305-309

Design

Prospektive, offene, multizentrische, nicht-vergleichende Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Anidulafungin bei Patienten im Alter von 1 Monat bis < 2 Jahre. N=19

Intervention

Siehe Studie 1

- In der Altersgruppe 1 Monat bis < 2 Jahre wurden auch Patienten mit high risk eingeschlossen (n=3).
- Insgesamt wechselten in der Altersgruppe 1 Monat bis < 2 Jahre 6 von 19 Patienten von der i.v. Therapie zur oralen Therapie mit Fluconazol (im Median nach 12 Tagen).

Primärer Endpunkt

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei 17 von 19 Patienten (89,5 %) traten behandlungsbedingte Ereignisse (TEAEs) jeglicher Ursache auf. UAW, die mehr als 20% der gesamten Sicherheitspopulation betrafen, sind in folgender Tabelle aufgeführt:

TABLE 2. Key Results in Patients With IC 1 Month to <2 Years of Age Who Received Anidulafungin

Incidence of TEAEs affecting >20% of the safety population* AE, n (%)	19 (100)
Anemia	5 (26.3)
Diarrhea	4 (21.1)
Pyrexia	4 (21.1)
Vomiting	4 (21.1)
Anidulafungin global response success rate (MITT population), n (%)	16 (100)
EOIVT	11 (68.8)
EOT	11 (68.8)
Week 2 follow-up	11 (68.8)
Week 6 follow-up	11 (68.8)
Anidulafungin PK parameters of PK substudy population (6 patients)	
	AUC ₂₄ (mg·h/L)† C _{max} (mg/L)‡ T _{max} (h) T _{last} (h)
Geometric mean (% CV)	66.4 (28) 5.96 (29) N/A N/A
Median (range)	70.2 (42.9–87.7) 6.77 (3.91–7.72) 0.39 (0.17–2.25) 24.0 (23.7–24.4)

*Includes AEs occurring up to 30 days after the last dose of the study treatment.

†AUC₂₄ was calculated based on the observed concentration data using the trapezoidal rule without any extrapolation. Where T_{last} is not equal to 24 hours, the actual AUC₂₄ would be slightly higher or lower than the reported value.

‡C_{max} was the maximum observed concentration without any extrapolation. Since flexible PK sampling was allowed, some study sites did not collect the PK sample immediately at the end of infusion; therefore, it may not reflect the true peak concentration.

AE indicates adverse event; AUC₂₄, area under the plasma concentration–time profile from time 0 to 24 hours; C_{max}, maximum observed concentration; EOT, end of treatment; MITT, modified intent-to-treat; n, number of patients in specified category; N/A, not applicable; T_{last}, time of last quantifiable concentration; T_{max}, time to C_{max}.

Die UAWs waren alle leicht bis mittelschwer, mit Ausnahme von 10 schweren UAWs. Von diesen wurden 5 als schwerwiegend eingestuft (abdominale Sepsis, Koagulopathie, Diarrhö, Panzytopenie und Harnwegsinfektion), davon wurde eine mit der Anidulafungin-Behandlung in Zusammenhang gebracht (Durchfall).

Eine Zusammenfassung aller kausalen UAWs, die bei >5% bis ≤20% der Patienten auftraten, ist in Tabelle 3 dargestellt:

TABLE 3. Incidence of Treatment-Emergent Adverse Events of All Causalities (Affecting >5% and ≤20% of Safety Population)

AE, n (%)	1 Month–<2 Years, 19 (100)
Alanine aminotransferase increased	2 (10.5)
Aspartate aminotransferase increased	2 (10.5)
Bacteraemia	2 (10.5)
Pancytopenia	2 (10.5)
Rash	2 (10.5)
Sepsis	2 (10.5)
Thrombocytopenia	2 (10.5)
Device-related infection	1 (5.3)
Epistaxis	1 (5.3)
Febrile neutropenia	1 (5.3)
Hypocalcemia	1 (5.3)
Hypoglycemia	1 (5.3)
Leukopenia	1 (5.3)
Lower respiratory tract infection	1 (5.3)
Neutropenia	1 (5.3)
Pneumonia	1 (5.3)
Seizure	1 (5.3)
Thrombocytosis	1 (5.3)
Transaminases increased	1 (5.3)
Upper respiratory tract infection	1 (5.3)

Includes AEs occurring up to 30 days after the last dose of study treatment.
AE indicates adverse event.

Im Vergleich zu Erwachsenen wurde Anämie als UAW bei Kindern im Alter von 1 Monat bis < 2 Jahre häufiger beobachtet. Sie stand jedoch nicht im Zusammenhang mit der Behandlung.

Sekundäre Endpunkte

Wirksamkeit

11 von 16 Patienten (68.8%) zeigten ein allgemeines Ansprechen am Ende der i.v. Therapie. 15 von 16 Patienten erreichten am Ende der Therapie eine negative Blutkultur.

Rezidive

In der Follow-Up-Untersuchung 2 und 6 Wochen nach der letzten Dosis gab es keine Rezidive.

Neuinfektionen

In der Follow-Up-Untersuchung 2 und 6 Wochen nach der letzten Dosis gab es keine Neuinfektionen.

Pharmakokinetik von Anidulafungin und PS80

Die Pharmakokinetik von Anidulafungin war vergleichbar mit der von Erwachsenen.

Medizinische Leitlinien

S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen:

Gemeinsame Empfehlungen der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft (DMyKG) und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), Juli 2020

In der S1 Leitlinie werden bei invasiven Candida-Mykosen die Echinocandine **Anidulafungin** oder Micafungin als Substanzen 1. Wahl empfohlen. Alternativ könne bei Kontraindikationen, Unverträglichkeit oder Resistenzen liposomales Amphotericin B oder Voriconazol eingesetzt werden. Beim kritisch kranken Patienten mit Sepsis werde die Initialtherapie mit Fluconazol nicht empfohlen.

Bei pädiatrischen Patienten gelten die gleichen Grundsätze wie bei Erwachsenen. Zu beachten sei insbesondere die variable bzw. fehlende Aktivität von Fluconazol gegenüber *C.glabrata* bzw. *C.krusei*, antimykotische Vorbehandlungen, mögliche Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Warnhinweise der Fachinformationen. Grundsätzlich hätten pädiatrische Patienten mit einer Candidämie mit einer antimykotischen Behandlung eine bessere Prognose als Erwachsene.

Bei unkomplizierter Candidämie betrage die Therapiedauer 14 Tage ab der letzten positiven bzw. ersten negativen Blutkultur und vollständiger Rückbildung aller infektionsbedingten Befunde. Bei klinischer Stabilisierung und nachgewiesener Empfindlichkeit des Isolates sei eine orale Folgebehandlung mit Fluconazol (Sequenztherapie) möglich.

IDSA Guideline, 2016

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

In den IDSA Guidelines von 2016 wird bei der Therapie von Kindern Anidulafungin noch nicht erwähnt, da es erst seit 2020 durch die FDA zugelassen ist. Folgende Empfehlungen werden für Erwachsene und Kinder gegeben:

- Echinacandine als initiale Therapie bei Candidämie bei nicht neutropenischen Patienten
- Bei der Behandlung von Patienten mit Candidämie ist es Praxis geworden, die Therapie mit einem Echinocandin zu beginnen und anschliessend auf ein orales Azol, in der Regel Fluconazol, zu wechseln, sobald der Patient klinisch stabil ist.
- Fluconazol und liposomales Amphothericin B sind Therapiealternativen bei Candidämie

ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida disease 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp.

Es wird erwähnt, dass die allgemeinen Prinzipien der Therapie der invasiven Candidämie bei Kindern von denen der Erwachsenen abgeleitet werden. Bei Kindern sind somit ebenfalls die Echinocandine die Therapie erster Wahl bei der invasiven Candidiasis. Grundsätzlich gäbe es zwischen Caspofungin, Micafungin und Anidulafungin keine mikrobiologischen oder pharmakologischen Unterschiede. Die Unterschiede in deren Empfehlung widerspiegeln nur deren Stadium der Entwicklung der Wirkstoffe.

Uptodate: Candidemia and invasive candidiasis in children: Management, Oct. 20, 2020

- Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin und Micafungin) sind die Therapie 1. Wahl bei invasiven Candidiasis bei Erwachsenen. Gemäss der aktuellen Datenlage sind diese genauso sicher und wirksam wie Amphotericin B oder Fluconazol.
- Obwohl es für Kinder weniger Daten zu Echinocandinen als bei Erwachsenen gäbe, werden diese bei Kindern als sicher betrachtet und somit auch regelmässig bei invasiver Candidiasis eingesetzt.
- Echinocandine werden bei Candidiasis bei der das Auge, das ZNS oder der Urogenitaltrakt involviert sind, nicht empfohlen, weil sie eine relativ geringe Penetration in diesen Geweben haben.

Anidulafungin – *For patients ≥ 1 month of age, anidulafungin is available for the treatment of candidemia, intra-abdominal abscess, and peritonitis.*

The recommended regimen is a single loading dose of 3 mg/kg IV (maximum dose 200 mg) on day 1, followed by 1.5 mg/kg IV once daily (maximum dose 100 mg) for at least 14 days after the last positive culture.

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es wurde eine Studie durchgeführt, in der Anidulafungin mit Fluconazol verglichen wurde. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Therapie mit Anidulafungin gegenüber der Therapie mit Fluconazol bei Candidämie besser wirkt. In einer Subanalyse von Patienten mit *C. albicans*-Infektionen wurde eine signifikante Verbesserung des globalen Ansprechens unter Anidulafungin beobachtet. In einer weiteren Subanalyse von schwerkranken Patienten aus dieser Studie wiesen diejenigen, die Anidulafungin erhielten, bei Therapieende eine signifikant bessere Antwort auf, als diejenigen unter Fluconazoltherapie.

Eine kombinierte Analyse von 7 grossen randomisierten klinischen Studien zum Vergleich der Behandlung von Candidämie und invasiver Candidiasis bei fast 2000 Patienten ergab, dass die Erstbehandlung mit einem Echinocandin ein signifikanter Prädiktor für das Überleben war.

Eine direkte Vergleichsstudie zu der Wirksamkeit der drei verschiedenen Echinocandinen Anidulafungin, Caspofungin und Micafungin gibt es nicht. Sie werden jedoch in den aktuellen klinischen Leitlinien meist gleichwertig empfohlen. In der Schweiz sind alle drei zur Therapie von Candidämie und invasiver Candidiasis zugelassen, für Micafungin gilt jedoch gemäss Limitierung, dass dieses erst eingesetzt werden sollte, wenn andere systemische Antimykotika wie Azole oder andere Echinocandine nicht in Frage kommen.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Anidulafungin bei der Behandlung der invasiven Candidiasis und der Candidämie bei Erwachsenen wurde in Studien gezeigt. In der oben erwähnten Studie konnte die Sicherheit und die Wirksamkeit von Anidulafungin bei Kindern ab 1 Monat bis < 18 Jahre mit invasiver Candidiasis und Candidämie bei insgesamt 68 Patienten beschrieben werden. Die Daten zur Wirksamkeit sind zwar beschränkt, da es keine kontrollierte Studie ist, aber sie zeigen, dass die Wirksamkeit bei Kindern von 1 Monat bis 18 Jahre mit der Wirksamkeit von ECALTA bei Erwachsenen vergleichbar ist. Bezüglich der Sicherheit war die Studie zu klein, um UAW, die weniger als in 1 von 10 Patienten auftreten, nachzuweisen. Im Vergleich zu Erwachsenen scheinen bei Kindern mehr hepato-biliäre UAWs aufzutreten. In der FI von ECALTA wird wie folgt darauf hingewiesen: *Erhöhungen der Leberenzymwerte wurden bei pädiatrischen Patienten häufiger beobachtet als bei Erwachsenen.*

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

ECALTA wird bei Kindern ab 1 Monat wie folgt dosiert:

Tag 1: 3 mg/kg KG i.v. täglich

Tag 2: 1.5 mg/kg KG i.v. täglich

Die Therapie sollte nach der letzten positiven Kultur und nach klinischer Besserung für mindestens weitere 14 Tage fortgeführt werden.

Die rekonstituierte Lösung ist bis zu 24 Stunden bei maximal 25 °C chemisch und physikalisch stabil. Aufgrund dieser Daten soll die rekonstituierte Lösung innerhalb dieser Zeit zur Infusionslösung weiter verdünnt werden. Die Infusionslösung ist während 48 Stunden bei maximal 25 °C chemisch und physikalisch stabil und kann nicht eingefroren werden. Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung bzw. die Infusionslösung sofort verwendet werden.

Je nach Gewicht des Kindes kommt es bei der Anwendung von ECALTA zu Verwürfen. Ein Vial kann wegen der eingeschränkten Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung für maximal drei Anwendungen gebraucht werden.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Swissmedic hat die Limitierungsänderung am 23. Dezember 2021 zugelassen.

EMA, CHMP extension of indication variation assessment report, 30 April 2020

[...] 3.7. Benefit-risk assessment and discussion

3.7.1. Importance of favourable and unfavourable effects

Despite the availability of antifungal therapies, including echinocandins, for the treatment of ICC in children, there is still a need for licensed, effective treatments in children. As anidulafungin does not rely on enzymatic degradation or hepatic or renal excretion, the drug is safe to use in patients with any degree of hepatic or renal impairment, and there are limited drug-drug-interactions of clinical relevance. This makes it a potentially welcome addition to the currently available treatments.

As the exposure in paediatric patients aged 1 month to 18 years is comparable to that in adults, anidulafungin can be used in paediatric patients. The small, single-arm clinical study A8851008 confirmed efficacy of anidulafungin as the global response at EOIVT was 70%, similar as what has been seen in adults. Although the study was limited in size, lacked a comparator arm and recruited over 9 years, making the possibility of inference limited, the comparable efficacy observed in this study is reassuring and supports the extrapolation exercise based on exposure levels in adults and children. Diarrhoea and vomiting were reported very commonly in these paediatric patients, similar if not more frequent as in adults.

Additionally, AEs in the SOC of Hepatobiliary disorders were reported very commonly too (23.5%), which would appear more frequent than in adults. However, this is based upon limited numbers and it is not clear whether underlying comorbidities were similar between the paediatric patients and adult patient population. Whilst increased levels of hepatic enzymes were mostly reversible, three subjects were permanently discontinued from study drug and for three subjects levels did not return to baseline/normal levels by end of study. The hepatic adverse drug reactions are serious and need to be considered by physicians when deciding whether to prescribe anidulafungin to paediatric patients.

3.7.2. Balance of benefits and risks

The balance of benefits and risks of anidulafungin in treating ICC in paediatric patients aged 1 month to 18 years is considered positive.

3.8. Conclusions

The overall B/R of ECALTA is positive. [...]

FDA, Decision 22 September 2020

„ERAXIS is an echinocandin antifungal indicated for the treatment of the following infections:

- Candidemia and other forms of Candida infections (intra-abdominal abscess and peritonitis) in adults and pediatric patients (1 month of age and older)

Esophageal candidiasis in adults”

Beurteilung ausländischer Institute

HAS, 18. Juni 2021

[...] Place du médicament

Chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, dans la majorité des cas, le fluconazole reste le traitement de référence. ECALTA (anidulafungine) constitue un moyen thérapeutique supplémentaire au regard des autres thérapies disponibles chez les patients pédiatriques dès l'âge de 1 mois non neutropéniques atteints de candidoses invasives.

Chez les patients neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans, comme chez l'adulte neutropénique, ECALTA (anidulafungine) n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique en raison du faible niveau de preuve d'efficacité au regard des alternatives disponibles. [...]

[...] Le service médical rendu par ECALTA (anidulafungine) dans le traitement des candidoses invasives est important chez les patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans. [...]

[...] Compte tenu :

- des données disponibles chez l'adulte démontrant une différence de quantité d'effet modeste par rapport au fluconazole essentiellement chez des patients non neutropéniques ayant des infections à Candida albicans,*
- des données limitées disponibles (étude de phase IIIb) chez les enfants, suggérant un profil d'efficacité et de tolérance similaire à celui décrit chez l'adulte, mais avec une fréquence plus élevée d'événements indésirables hépatiques (augmentation des transaminases chez 7 à 10% des enfants versus 2% chez les adultes),*
- de l'absence d'étude comparative versus une autre échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale,*

Comme chez l'adulte, la spécialité ECALTA (anidulafungine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux spécialités à base de fluconazole (ASMR V) dans la prise en charge des patients non neutropéniques âgés de 1 mois à 18 ans.

Für die folgenden ausländischen Institute lagen zum Zeitpunkt der EAK-Sitzung keine Beurteilungen vor: IQWiG, G-BA, NICE, SMC, NCPE, TLV

Medizinischer Bedarf

Invasive Mykosen sind bei Erwachsenen und Kindern lebensbedrohliche Erkrankungen. In der Schweiz sind zurzeit die folgenden Wirkstoffe zur Behandlung der Candidämie und der invasiven Candidiasis bei Kindern (< 18 Jahre) zugelassen und vergütet:

- Caspofungin ab 3 Monaten, vergütet in 2L
- Micafungin bereits für Neugeborene, vergütet in 3L ab 4 Wochen
- Liposomales Amphotericin B ab 4 Wochen, vergütet in 1L
- Fluconazol ab 4 Wochen, vergütet in 1L
- Voriconazol ab 2 Jahren, vergütet ab in 1L

Die Studiendaten für Micafungin bei Kindern unter 2 Jahren sind jedoch limitiert und es wird erst vergütet, wenn eine vorangehende Therapie mit Fluconazol oder anderen Echinocandinen nicht in Frage kommt.

Die aktuellen internationalen klinischen Leitlinien empfehlen alle einheitlich Echinocandine als Therapie erster Wahl bei Candidämie und bei invasiver Candidiasis bei Kindern. Der Bedarf von gut untersuchten Antimykotika für die Behandlung von Kindern ist somit hoch. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Anidulafungin wurde in einer Studie (siehe Studie 1) mit 68 Kindern ab einem Alter von 1 Monat bis < 18 Jahren gezeigt. Anidulafungin hat den Vorteil, dass es weder enzymatisch abgebaut noch über die Leber oder die Nieren ausgeschieden wird. Es kann so bei Patienten mit einem beliebigen Grad an Leber- oder Nierenfunktionsstörungen sicher angewendet werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der Hauptindikation «Zur Behandlung von Candidämie und invasiver Candidiasis bei erwachsenen Patienten» für ECALTA, Trockensubstanz 100 mg, Durchstf 1 Stk:
Therapiekosten bezogen auf Kurkosten (14 Tage):

Arzneimittel (Wirkstoff)	Packungsgrösse, Dosisstärke [Einheit]	FAP [Fr.]	Dosierung [Einheit/Zeit]	Kurkosten [Fr.]
Ecalta® (ANidulafungin)	Trockensub 100 mg, Durchstf 1 Stk	478,06	Tag 1: 200 mg Tag 2-14: 100 mg	7170,90
Candidas® (Caspofungin)	Trockensub 70 mg, Durchstf 1 Stk	551,69	Tag 1: 1 x 70 mg	551,69
Candidas® (Caspofungin)	Trockensub 50 mg, Durchstf 1 Stk	433,94	Tag 2-14: 1 x 50 mg	5641,22
Candidas® Gesamt (Caspofungin)	Trockensub 70 + 50 mg, Durchstf 1 Stk		Tag 1: 1 x 70 mg Tag 2-10: 1 x 50 mg	6192,91
TQV-Niveau				6192,91
TQV-Preis (FAP)				412,86

- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) in der neuen Indikation «Zur Behandlung von Candidämie und invasiver Candidiasis bei Patienten **ab einem Alter von 1 Monat**», für ECALTA, Trockensubstanz 100 mg, Durchstf 1 Stk analog zur Hauptindikation, da ein Vergleich anhand äquivalenter Dosen für Kinder mit den vorhandenen Angaben schwer möglich,
- ohne Innovationszuschlag,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs (APV) mit Datum vom 29. März 2022, Preisen aus 8 Referenzländern (A, B, D, DK, FI, NL, S, UK) und Wechselkursen zu Fr. 1.08/Euro, Fr. 1.26/GBP, Fr. 0.1454 DKK und Fr. 0.1066/SEK. Daraus resultiert folgender Preis:

	APV (FAP) [Fr.]
Trockensubstanz 100 mg, Durchstf 1 Stk	377.99

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensubstanz 100 mg, Durchstf 1 Stk	Fr. 395.42	Fr. 470.35

- mit einer Limitierung:
„Zur Behandlung von Candidämien und invasiver Candidiasis bei Patienten ab einem Alter von 1 Monat mit unmittelbar vorausgegangener Azol-Exposition (z.B. Fluconazol). Nicht zur Behandlung von Infektionen durch Aspergillus.“,
- ohne Auflagen.